AUS DEM INSTITUT FÜR PHARMAKOLOGIE UND EXPERIMENTELLE THERAPIE DER UNIVERSITÄT BRESLAU.
DIREKTOR: PROFESSOR DR. RIESSER

DER EINFLUSS ALKALISCHER WÄSSER AUF DEN PURINSTOFFWECHSEL

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

ZAHNHEILKUNDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

SCHLESISCHEN FRIEDRICH WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BRESLAU

VORGELEGT VON

KARL NAWRATH

ZAHNARZT

BRESLAU 1932

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Breslau

I. Referent: Professor Dr. Hesse
II. Referent: Professor Dr. Riesser

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus der „Klinischen Wochenschrift 1932"
(Verlag von Julius Springer in Berlin W 9)

Bei der Behandlung gichtischer Erkrankungen spielen in den sog. Gichtbädern die Trinkkuren nur eine untergeordnete Rolle. Man bevorzugt die Applikation thermischer Reize auf die erkrankten Organe in Form von Wildbädern, Moor-, Schlamm- und Fangopackungen. Dies wird verständlich, wenn man bedenkt, daß durch Zufuhr von Brunnenwässern nur in einzelnen Fällen eine geringe Steigerung der Harnsäureausscheidung nachgewiesen ist[1]. So sahen LOHNSTEIN und DRONKE[2] bei Menschen nach Aufnahme von Salzbrunner Oberbrunnen, einer rein alkalischen Quelle, eine Zunahme des Harnsäuregehaltes im Urin. Bei radioaktiven Quellen scheint die Radiumemanation den Purinstoffwechsel nachhaltig zu beeinflussen; denn wir wissen aus den Untersuchungen von STARKENSTEIN[3], daß Radiumemanation die Allantoinausscheidung beim Hund vermehrt.

Aber nicht alle alkalischen Quellen haben die gleiche Wirkung. Das Fachinger Wasser und auch die kalkhaltige Kochsalzquelle von Salzschlirf setzen die Harnsäureausscheidung beim Menschen und Hunde herab (BICKEL und KEMAL[4] und KEMAL[5]).

Man bezieht die günstige Wirkung gewisser Brunnenwässer bei der Gicht auf den Alkaligehalt der Quelle oder auf das Vorhandensein radioaktiver Substanzen. Auch soll die allgemeine Durchspülung des Organismus nicht ohne Einfluß sein, zumal jede Diurese die Ausscheidung von Abbauprodukten des Purinstoffwechsels begünstigt (KAYSER und COSTA[6]).

Es ist ferner bekannt, daß der Harn nach Einnahme von alkalischen Quellwässern (DETERMEYER u. a.[7]) ein erhöhtes Lösungsvermögen für Harnsäure annimmt. Doch wird dieser Tatsache für die Gichtbehandlung keine Bedeutung zugesprochen.

Als wir den Einfluß alkalischer Quellen auf den Purinstoffwechsel untersuchten, fiel uns auf, daß beim Hunde die Salzbrunner Kronenquelle eine sehr erhebliche Allantoinausscheidung neben einer mäßigen Harnsäurevermehrung im Urin hervorruft. Diese Mineralquelle besitzt eine sehr geringe Radioaktivität — etwa 10 Macheeinheiten sind in 1 l nachgewiesen worden.

So bot sich die Möglichkeit, unter Ausschluß einer Radiumemanationseinwirkung zu untersuchen, durch welche Inhaltsstoffe der Kronenquelle und auf welchem Wege die Purinkörperausscheidung hervorgerufen wird. Die Ergebnisse scheinen uns für die Beurteilung der Stoffwechselwirkung alkalischer Quellen nicht ohne Bedeutung und sollen in folgendem kurz mitgeteilt werden.

Die Salzbrunner Kronenquelle gehört zu den alkalischen Säuerlingen. Sie enthält im Liter neben geringen Mengen von Kalium, Lithium, Strontium, Eisen, Mangan, Magnesium und Kieselsäure etwa 0,56 g Natrium, 0,17 g Calcium, 0,21 g Sulfation, 2,08 g Hydrocarbonat und 2,5 g reines Kohlendioxyd. Ihr Anwendungsgebiet umfaßt gichtische Erkrankungen und Störungen des uropoetischen Systems.

Die Stoffwechselversuche — im ganzen 13 — wurden an Hunden durchgeführt, die eine praktisch eiweißfreie Kost (unter 1 g N pro die) erhielten: 20 g Kartoffeln, 10 g Reis, 4 g Fett und 50 ccm Wasser pro Kilogramm Körpergewicht. Die Tiere befanden sich in Stoffwechselkäfigen. Im Harn wurde das Allantoin nach Wiechowsky, die Harnsäure nach Hopkins-Wörner bestimmt. Einer 3tägigen Vorperiode folgte eine 3tägige Hauptperiode, in der die Salzlösungen täglich dem Tier mit der Sonde verabreicht wurden. Den Abschluß bildete eine 3tägige Nachperiode.

Unter unserer Kostform scheiden 5—16 kg schwere Hunde täglich im Durchschnitt 0,3—0,5 g Allantoin und 0,05 bis 0,1 g Harnsäure aus. Da der Hund die Purinkörper zum großen Teil bis zum Allantoin abbaut, sind für die Beurteilung des Purinstoffwechsels dieser Tierart die Allantoinwerte ausschlaggebend.

Gibt man den Tieren 600 ccm Kronenquelle, so steigt die Allantoin- und Harnsäuremenge etwa auf den doppelten Wert an (Tabelle 1). Auch nach Darreichung von 300 ccm

Tabelle 1. *Hund 10,5 kg.*

Tag	Harnmenge ccm	Allantoin g	Harnsäure g	Bemerkungen
1	1000	0,47	0,049	
2	1080	0,51	0,054	
3	1080	0,56	0,068	
4	1880	1,05	0,119	Hund erhält täglich 600 ccm Kronenquelle
5	1780	1,01	0,125	
6	1790	1,14	0,113	
7	1120	0,40	0,070	
8	1050	0,55	0,059	
9	940	0,48	0,046	

Kronenquelle sieht man eine deutliche Mehrausscheidung der Purinabbauprodukte. Daß die verabreichte Wassermenge

für diese Erscheinung belanglos ist, beweist der Versuch mit 600 ccm Leitungswasser. Hier fanden wir trotz Zunahme der Harnmenge keine Vermehrung der Purinkörper im Harn (Tabelle 2).

Tabelle 2. *Hund 10,5 kg.*

Tag	Harnmenge ccm	Allantoin g	Harnsäure g	Bemerkungen
1	840	0,45	0,059	
2	750	0,39	0,062	
3	810	0,46	0,058	
4	1460	0,45	0,071	Hund erhält täglich 600 ccm Leitungswasser
5	1450	0,34	0,081	
6	1420	0,40	0,080	
7	890	0,39	0,069	
8	850	0,44	0,069	

Da die Quelle neben Hydrocarbonat und freier Kohlensäure eine Reihe von Kationen — vorwiegend Natrium und Calcium — enthält, erhob sich die Frage, welcher von diesen Hauptbestandteilen den Purinstoffwechsel beeinflußt. Zu diesem Zweck wurden den Tieren folgende Lösungen verabreicht:

1. 600 ccm Kronenquelle, die 1 Stunde am Rückflußkühler aufgekocht und vom ausfallenden Niederschlag nicht befreit war;
2. 600 ccm aufgekochte und mit Salzsäure neutralisierte Kronenquelle;
3. 600 ccm wässerige Natriumbicarbonatlösung (3 promill.);
4. 600 ccm mit CO_2 gesättigtes Wasser (die Kohlensäure war in das Leitungswasser unter 5 Atm. Druck eingeleitet).

Beim Aufkochen der Quelle wird die freie und zum großen Teil die gebundene Kohlensäure entfernt. Die in Wasser nichtlöslichen Carbonate — z. B. Calciumcarbonat — fallen aus, während aus den Alkalibicarbonaten die stark alkalischen Carbonate entstehen. So erhält man eine erheblich alkalisch reagierende, trübe Flüssigkeit, die frei von freiem Kohlendioxyd ist, alle Kationen der Quelle, aber nur wenig gebundene Kohlensäure enthält. Beim Neutralisieren mit Salzsäure geht der Niederschlag vollkommen in Lösung. Das Wasser ist numehr von dem letzten Rest auch der gebundenen Kohlensäure befreit, die Kationen liegen — wenn man von der geringen Sulfatmenge absieht — im wesentlichen als Chloride vor. Mit diesen beiden Wässern sollte entschieden werden, ob bei Abwesenheit von freier bzw. gebundener Kohlensäure die Mehrausscheidung der Purinkörper eintritt oder nicht. Auf der anderen Seite ergab sich durch die Zufuhr von Natriumbicarbonat bzw. von mit CO_2 gesättigtem Leitungswasser die Möglichkeit, festzustellen, ob die freie oder ob die gebundene Kohlensäure allein das wirksame

Agens darstellen. Wir verwendeten eine 3 promill. Natriumbicarbonatlösung. Sie enthält etwa die gleiche Menge Hydrocarbonat wie die natürliche Kronenquelle.

Die Versuche (Tabelle 3, 4, 5 und 6) ergaben, daß von den 3 Hauptbestandteilen der Quelle, den Kationen, der freien und der gebundenen Kohlensäure, jeder für sich allein, keine Allantoinmehrausscheidung hervorruft, während die Harnsäuremenge deutlich zunimmt.

Tabelle 3. *Hund 16,5 kg.*

Tag	Harnmenge ccm	Allantoin g	Harnsäure g	Bemerkungen
1	1040	0,41	0,116	
2	1080	0,35	0,113	
3	1030	0,32	0,100	
4	1610	0,36	0,135	Hund erhält täglich 600 ccm Kronenquelle (1 Std. aufgekocht)
5	1540	0,30	0,140	
6	1500	0,33	0,126	
7	980	0,35	0,096	
8	1040	0,32	0,101	
9	1010	0,34	0,106	

Tabelle 4. *Hund 16,5 kg.*

Tag	Harnmenge ccm	Allantoin g	Harnsäure g	Bemerkungen
1	1020	0,41	0,085	
2	980	0,50	0,082	
3	1090	0,62	0,099	
4	1680	0,50	0,117	Hund erh. tägl. 600 ccm Kronenquelle (1 Std. aufgekocht u. mit HCl neutralisiert)
5	1640	0,53	0,126	
6	1590	0,53	0,111	
7	850	0,40	0,077	
8	890	0,45	0,087	
9	840	0,40	0,082	

Tabelle 5. *Hund 16,5 kg.*

Tag	Harnmenge ccm	Allantoin g	Harnsäure g	Bemerkungen
1	840	0,40	0,064	
2	780	0,44	0,060	
3	810	0,42	0,068	
4	1450	0,48	0,152	Hund erhält täglich 600 ccm wässer. Natriumcarbonatlösung 3 promill.
5	1440	0,51	0,171	
6	1480	0,56	0,124	
7	910	0,53	0,076	
8	870	0,46	0,073	
9	870	0,44	0,073	

Tabelle 6. *Hund 12,3 kg.*

Tag	Harnmenge ccm	Allantoin g	Harnsäure g	Bemerkungen
1	930	0,49	0,076	
2	880	0,40	0,053	
3	810	0,43	0,051	
4	1460	0,47	0,071	Hund erhält täglich 600 ccm mit CO_2 gesättigtes Wasser
5	1510	0,54	0,073	
6	1480	0,54	0,072	
7	790	0,41	0,060	
8	860	0,51	0,060	
9	880	0,47	0,061	

Berücksichtigt man, daß in der Kronenquelle Substanzen enthalten sind, wie Sulfate und Calciumsalze, die die Ausscheidung von Allantoin beim Hund und Kaninchen herabsetzen (STRANSKY[8]) und STARKENSTEIN[9], so erscheint die Wirkung des natürlichen Quellwassers sehr auffallend. Es liegt die Vermutung nahe, daß in dem Zusammenwirken der einzelnen für sich allein unwirksamen Bestandteile die Ursache der Purinstoffwechselbeeinflussung zu sehen ist.

Dies ließ sich auf folgendem Wege beweisen. Wir haben 600 ccm Kronenquelle über freier Flamme auf das halbe Volumen eingeengt, mit Salzsäure neutralisiert, 1,8 g Natriumbicarbonat hinzugefügt und mit Wasser, das mit CO_2 gesättigt war, auf 600 ccm aufgefüllt. Wurde diese Mischung den Tieren verabreicht, dann trat die erhöhte Allantoinausscheidung in demselben Umfange ein wie nach Zufuhr von natürlichem Quellwasser. Auch die Harnsäuremenge stieg an.

Tabelle 7. *Hund 12,4 kg.*

Tag	Harnmenge ccm	Allantoin g	Harnsäure g	Bemerkungen
1	880	0,41	0,086	
2	850	0,39	0,077	
3	880	0,48	0,080	
4	1460	0,98	0,143	Hund erh. tägl. 600 ccm Lösung (600 ccm Kronenquelle auf 300 ccm eingeengt, 1,8g $NaHCO_3$ mit CO_2-gesättigtem Wasser auf 600 ccm aufgefüllt)
5	1490	0,86	0,146	
6	1430	0,76	0,130	
7	700	0,39	0,069	
8	830	0,40	0,081	
9	850	0,46	0,077	

Wir fassen zusammen: *Die 3 Hauptbestandteile der Kronenquelle — das Hydrocarbonat, die freie Kohlensäure, die Kationen — beeinflussen jeder für sich allein den Purinstoffwechsel des Hundes nicht. In der Mischung dagegen sind die Inhaltsstoffe der Quelle wirksam.*

Es muß aber die Frage offen bleiben, ob alle 3 Hauptbestandteile für die Beeinflussung des Purinstoffwechsels notwendig sind oder ob schon zwei ausreichen. Dies soll durch spätere Versuche geklärt werden.

Ähnlich wie die Salzbrunner Kronenquelle wirkt am Hund und Kaninchen eine Zufuhr von Radiumemanation, Adrenalin, Coffein u. a. DRESEL und ULLMANN[10] fanden, daß beim splanchnicotomierten Kaninchen die Steigerung der Allantoinausscheidung nach Coffein und Diuretin ausbleibt. Das gleiche sah TAUBMANN[11] am splanchnicotomierten Hund nach Adrenalin. Um zu entscheiden, ob auch die Kronenquelle über die Nervi splanchnici zur Wirkung gelangt, haben wir Hunden in zweizeitiger Operation die Nervi splanchnici durchschnitten und nach Verheilung der Wunden den üblichen Stoffwechselversuch durchgeführt. An diesen Tieren trat keine vermehrte Allantoinausscheidung auf, während die Harnsäuremenge etwas zunahm (Tabelle 8).

Tabelle 8. *Hund 7,2 kg. Splanchnicus doppelseitig durchschnitten.*

Tag	Harnmenge ccm	Allantoin g	Harnsäure g	Bemerkungen
1	850	0,41	0,089	
2	810	0,47	0,085	
3	790	0,42	0,082	
4	1220	0,53	0,125	Hund erhält täglich 500 ccm Kronenquelle
5	1250	0,55	0,131	
6	1210	0,52	0,135	
7	730	0,41	0,076	
8	750	0,40	0,078	
9	780	0,41	0,081	

Die Kronenquelle wirkt also beim Hund auf dem Wege über die Nervi splanchnici auf den Purinstoffwechsel ein und führt zu einer vermehrten Ausfuhr von Allantoin und Harnsäure.

Unsere experimentellen Ergebnisse stützen die therapeutisch günstigen Erfahrungen, die man seit Jahren mit der Salzbrunner Kronenquelle bei Behandlung gichtischer Erkrankungen erhoben hat.

Literatur: [1] DIETRICH u. KAMINER, Handbuch der Balneologie. Leipzig 5 (1926). — [2] Ther. Mh. 6, 403 (1892). — [3] Biochem. Z. **106**, 139 (1920). — [4] Berl. klin. Wschr. **1920**, 1072. — [5] Z. physik. u. diät. Ther. **24**, 494 (1920). — [6] Ann. de Physiol. 4, 642 (1928). — [7] Ther. Gegenw. **1907** (Mai). — [8] Biochem. Z. **143**, 433 (1923). — [9] Biochem. Z. **106**, 139 (1920). — [10] Z. exper. Med. **24**, 214 (1921). — [11] Arch. f. exper. Path. **129**, 43 (1928).

An dieser Stelle möchte ich nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. ERICH HESSE für seine freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 30. Januar 1908 wurde ich, Karl Nawrath, als Sohn des Fleischermeisters Johann Nawrath zu Beuthen O/S. geboren. Nach fünfjähriger Volksschulzeit besuchte ich ab Ostern 1919 9 Jahre das Beuthener Hindenburg-Gymnasium. Nachdem ich Ostern 1928 die Reifeprüfung abgelegt hatte, wandte ich mich dem Studium der Zahnheilkunde zu. Die ersten 4 Semester studierte ich in Würzburg, wo ich zu Beginn des 4. Semesters das Vorexamen bestand. Das 5. Semester weilte ich in Breslau, das 6. in Berlin und das 7. wieder in Breslau. Im Anschluß an das 7. Semester legte ich in Breslau das Staatsexamen ab und erlangte am 10. Dezember 1931 die Approbation als Zahnarzt. Das 8. Semester war ich wieder an der Breslauer Universität immatrikuliert.